

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1926

181
N°

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

LÉO JANVIER

Né le 28 Octobre 1897, à Saint-Calais (Sarthe)

ANCIEN EXTERNE DES HOPITAUX DE PARIS

MÉDAILLE D'HONNEUR DES ÉPIDÉMIES

Les Accidents Sérriques

== consécutifs à l'emploi du ==

Sérum antidiphtérique purifié

(Antitoxine diphtérique)

Président : M. le Professeur P. NOBECOURT

PARIS

Imprimerie Henri RICHARD

3, Rue Milton, 3

1926

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Le Doyen : M. ROGER

Professeurs :

MM.

Anatomie	NICOLAS
Anatomie médico-chirurgicale	CUNEO
Physiologie	CH. RICHET
Physique médicale	ANDRÉ BROCA
Chimie organique et chimie générale	DESGREZ
Bactériologie	BEZANÇON
Parasitologie et Histoire naturelle médicale	BRUMPT
Pathologie et Thérapeutique générales	MARCEL LABBE
Pathologie médicale	SICARD
— chirurgicale	LECENE
Anatomie pathologique	LETULLE
Histologie	PRENANT
Pharmacologie et matière médicale	RICHAUD
Thérapeutique	CARNOT
Hygiène	LÉON BERNARD
Médecine légale	BALTHAZARD
Histoire de la médecine et de la chirurgie	MENETRIER
Pathologie expérimentale et comparée	ROGER
Clinique médicale	GILBERT
	CHAUFFARD
	ACHARD
	WIDAL
Hygiène et clinique de la première enfance	MARFAN
Clinique des maladies des enfants	NOBECOURT
— mentales et des maladies de l'encéphale	CLAUDE
— cutanées et syphilitiques	JEANSELME
— du système nerveux	GUILLAIN
— infectieuses	TEISSIER
— chirurgicale	DELBET
	HARTMANN
	LEJARS
— urologique	GOSSET
	LEGUEU
— d'accouchements	COUVELAIRE
	BRINDEAU
	JEANNIN
— gynécologique	JEAN-LOUIS FAURE
— thérapeutique médicale	VAQUEZ
— oto-rhino-laryngologique	SEBILEAU
— thérapeutique chirurgicale	DUVAL
— propédeutique	SERGENT

Agrégés en exercice

MM.			
ABRAMI	CHAMPY	JOYEUX	MOURE
ALGLAVE	CHIRAY	HENRI LABBÉ	MULON
AUBERTIN	CLERC	LARDENNOIS	PHILIBERT
BASSET	DEBRÉ	LE LORIER	RIBIERRE
BAUDOIN	I. DE JONG	LEMAITRE	RICHET Fils
BINET	DUVOIR	LEMIERRE	ROUVIERE
BLANCHETIERE	ECALLE	LEVY-SOLAL	TANON
BRANCA	FIESSINGER	LHERMITTE	TIFFENEAU
BRULE	FOIX	LIAN	VAUDESCAL
BUSQUET	GARNIER	MATHIEU	VERNE
CADENAT	HARVIER	METZGER	VILLARET
	HEITZ-BOYER	MOCQUOT	WELTER
	HOVELACQUE	MONDOR	

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MA GRAND'MÈRE

A MA MÈRE

A MA FEMME

A MON FILS

A MA SŒUR

A MES BEAUX-PARENTS

Meis et Amicis

A LA MÉMOIRE
DU DOCTEUR AUGUSTE OLLIVIER
PROFESSEUR AGRÉGÉ A LA FACULTÉ DE MÉDECINE
(1837-1894)

A mon bienfaiteur, en témoignage de ma
gratitude infinie.

A MES MAITRES dans les Hôpitaux

M. LE PROFESSEUR LANDOUZY,

Doyen de la Faculté de Médecine,
Membre de l'Académie de Médecine,
Médecin de l'Hôpital Laënnec.

IN MEMORIAM

M. LE PROFESSEUR MÉNÉTRIER.

Membre de l'Académie de Médecine.
Médecin de l'Hôpital Tenon.

M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ LEREBoullet.

Médecin de l'Hôpital Laënnec.

M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ CHIRAY,

Médecin de l'Hôpital de la Charité.

M. LE DOCTEUR AMÉDÉE BAUMGARTNER,

Chirurgien de l'Hôpital de la Charité.

M. LE PROFESSEUR ROGER,

Doyen de la Faculté de Médecine,
Membre de l'Académie de Médecine.

M. LE DOCTEUR ROBINEAU,

Chirurgien de l'Hôpital Necker.

M. LE PROFESSEUR GUILLAIN,

Médecin de l'Hôpital de la Charité.

EXTERNAT

M. LE DOCTEUR SAVARIAUD,

Ancien chirurgien de l'Hôpital Beaujon.

M. LE DOCTEUR RUDAUX,

Médecin accouché de la Maternité de Beaujon,

M. LE DOCTEUR PISSAVY,

Médecin de l'Hôpital Cochin.

M. LE DOCTEUR FAURE-BEAULIEU,

Médecin de l'Hôpital Broca.

M. LE DOCTEUR PAUL-HENRI PAPILLON,

Médecin de l'Hôpital Trousseau.

A MES AUTRES MAITRES

M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ GRÉGOIRE

Qui, pendant deux ans, a bien voulu nous accueillir dans son Laboratoire de la Faculté, et ne nous a pas ménagé ni ses enseignements, ni ses marques de bienveillance.

M. LE DOCTEUR CAUCHOIX

Médecin de l'Hôpital Beaujon

IN MEMORIAM

M. LE DOCTEUR LEMAIRE

Médecin de l'Hôpital Trousseau

A MONSIEUR LE PROFESSEUR NOBÉCOURT

Membre de l'Académie de Médecine

Médecin de l'Hôpital des Enfants-Malades

Qui nous a fait le grand honneur d'accepter la présidence de notre thèse.

A MONSIEUR G. RAMON

Chef de laboratoire à l'Institut Pasteur

En témoignage de mon admiration respectueuse et de ma profonde reconnaissance.

•

AVANT-PROPOS

Pendant notre année d'externat dans le service de notre excellent maître M. le docteur Papillon, nous avons été frappé des résultats remarquables que donne l'emploi, dans la prophylaxie et le traitement de la diphtérie, « d'un sérum antidiphtérique purifié, l'antitoxine diphtérique, préparé à l'Institut Pasteur par M. G. Ramon, sérum désalbuminé et modifié, et qui ne provoque que dans une proportion minime des accidents sériques toujours bénins. » (1)

Nous n'avons pas la prétention de révéler un traitement nouveau de la diphtérie : à en juger par les demandes sans cesse croissantes que les hôpitaux de Paris font de ce sérum à l'Institut Pasteur, on peut déduire que son emploi se répand de plus en plus, à Paris tout au moins, malgré la date relativement récente depuis laquelle on l'a expérimenté en clinique.

Nous avons relevé, dans le service de la diphtérie de l'hôpital Trousseau, les observations des enfants auxquels on a injecté préventivement de l'antitoxine, ainsi que les divers cas de diphtérie traités depuis deux ans bientôt par l'antitoxine. Ce sont les résultats obtenus que nous avons entrepris de rassembler dans ce modeste travail, tout en nous plaçant plus spécialement au point de vue des accidents sériques.

Qu'il nous soit permis toutefois, avant de commencer notre exposé, d'exprimer notre respectueuse reconnaissance à tous les maîtres qui nous ont guidé dans notre instruction médicale, soit par leurs leçons à la Faculté de médecine, soit par leur enseignement clinique dans les hôpitaux.

(1) P. Lereboullet. La vaccination antidiphtérique. (*La Science Moderne*, décembre 1925).

Que M. le docteur Papillon, qui nous a indiqué le sujet de notre thèse, veuille bien agréer le témoignage de notre vive reconnaissance pour ses leçons cliniques, ses conseils et les preuves nombreuses de sympathie qu'il a bien voulu nous témoigner ; nous n'oublierons jamais les soins dévoués qu'il nous a prodigués durant notre maladie.

Nous tenons à exprimer ici notre gratitude toute particulière à M. G. Ramon pour les précieux conseils qu'il nous a dispensés et la communication inédite qu'il a bien voulu nous autoriser à publier dans notre thèse.

M. le docteur E. Lesné nous a grandement facilité notre travail en mettant à notre entière disposition les observations des malades en traitement dans son service de l'hôpital Trousseau ; qu'il en soit ici bien sincèrement remercié.

Nos remerciements vont aussi à M. le docteur Bréchet, chirurgien de l'hôpital Trousseau, qui a bien voulu nous confier de nombreuses observations d'injections préventives d'antitoxine pratiquées dans son service.

Que notre excellent ami, le docteur A.-R. Prévôt, de l'Institut Pasteur, veuille bien accepter ici nos sentiments les meilleurs de sympathie et de reconnaissance,

INTRODUCTION

Les accidents dus à l'emploi du sérum total dans le traitement de la diphtérie, sans être plus graves qu'autrefois, semblent plus fréquents depuis quelques années. Ils ont pu causer dans le public une drainte parfois justifiée ; leur fréquence sans cesse croissante a pu, dans une certaine mesure, inquiéter les médecins.

Depuis l'important mémoire de von Pirquet et Schick (1903) sur la maladie du sérum (*serumkrankheit*), on en classe les manifestations en *accidents immédiats* ou *accélé-rés* et en *accidents tardifs*. Les accidents *immédiats* peuvent être très graves, et même mortels : ce sont les accidents dits anaphylactiques (Ch. Richet, Besredka : ils surviennent à l'occasion d'une réinjection de sérum chez un sujet sensibilisé par une injection antérieure ; ils peuvent survenir également chez un sujet n'ayant jamais reçu antérieurement de sérum ; on admet dans ce cas que le sujet est sensibilisé par un autre mécanisme. Les accidents *tardifs* sont beaucoup moins graves en général, mais cependant sont loin d'être négligeables. Ils surviennent de préférence chez les sujets ayant reçu du sérum antérieurement. « Brusques, fluxionnaires, fugaces et transitoires, ils s'accompagnent également de la crise vasculo-nerveuse caractéristique des phénomènes anaphylactiques ; ils se développent sur les mêmes terrains et sont influencés par les mêmes thérapeutiques. » (1)

Sans vouloir rechercher les causes de cette augmentation du nombre des accidents sériques, et en dehors du fait que le sérum, depuis la guerre, n'est peut-être pas suffisamment vieilli avant d'être livré à la consommation, un fait paraît bien établi : le nombre des sujets ayant reçu antérieurement une injection de sérum (antidiphtérique, antitétanique, antipneumococcique, antistreptococcique, antigangréneux, antidyentérique, hémostyl, etc.), est des plus en plus grand, surtout parmi les adultes ; et de plus en plus, on traitera par la sérothérapie des individus déjà sensibilisés par une injection antérieure. De même faudrait-il attribuer une part de cette multiplication des accidents sériques à ce qu'aujourd'hui, on fait une sérothérapie beaucoup plus intensive qu'autrefois.

(1) Robert Clément. La maladie sérique (*Progrès médical*, 28 novembre 1925).

Malgré leur fréquence et la possibilité d'un accident mortel, les accidents de la sérothérapie antidiphtérique sont d'un pronostic peu redoutable. On a même prétendu que leur apparition, au cours d'une diphtérie maligne, était d'un bon pronostic ! Certes, l'apparition d'un exanthème, sans aggraver beaucoup l'état du malade, ne compromet pas sa guérison. Il peut cependant la retarder puisqu'il s'accompagne de troubles digestifs, d'insomnie, de démangeaisons, de fièvre, d'arthralgies, d'albuminurie parfois. Nous nous empressons d'ajouter qu'en aucun cas les accidents sériques ne peuvent être mis en balance avec les avantages que procure au malade la pratique de la sérothérapie.

Cependant, depuis longtemps, on a cherché à les atténuer, et mieux encore à les prévenir. D'une façon générale, il est préférable de s'abstenir d'injecter le sérum par voie intraveineuse : celle-ci expose plus que toute autre aux accidents graves de choc. L'ingestion de diverses substances préconisées tour à tour, bicarbonate de soude, carbonate de soude, urotropine, etc., semble totalement inefficace. Dans un article récent, M. R. Clément passait en revue les différents traitements médicamenteux essayés dans le but de supprimer l'apparition des accidents sériques. « Dès 1905, M. Netter a conseillé le chlorure de calcium par voie buccale. MM. Castaigne et Camus ont préconisé l'extrait thyroïdien comme adjuvant de la médication calcique. MM. Sicard et Paraf utilisent, comme moyen préventif, l'injection dans les veines du sujet du carbonate de soude. MM. Lesné, Blamoutier et P. Lefèvre ont systématiquement essayé chez 262 enfants ces divers moyens préventifs. Ils concluent que tant par injection sous-cutanée ou intraveineuse que par la bouche, ni le chlorure de calcium, ni le carbonate de soude, ni la peptone, ni le bicarbonate de soude, ni l'extrait hépatique, n'ont diminué le pourcentage des accidents chez les enfants à qui ces substances furent données préventivement. » Une seule méthode est efficace pour prévenir les accidents immédiats de choc ; c'est celle préconisée par Bestredka ou méthode des injections subintrantes : ou bien on pratique celle-ci par voie intraveineuse, en injectant, à cinq minutes d'intervalle, des doses croissantes de sérum, 1/40, 1/20, 1/4 de c. c., ou bien, et c'est le procédé employé le plus habituellement, on emploie l'injection sous-cutanée de sérum à doses croissantes, 1/4, 1/2, 1 c. c., en pratiquant chaque injection à un intervalle minimum d'une heure. L'état d'antianaphylaxie est ainsi obtenu très rapidement. Dans la pratique, toutefois, l'application de cette méthode n'est pas sans inconvénients.

Les accidents tardifs furent considérés à l'origine comme d'ordre toxique. L'idée vint d'abord de modifier la qualité

du sérum par diverses méthodes physiques ; de fait, le chauffage, le vieillissement diminuent la fréquence des accidents. M. Besredka, notamment, reprenant les expériences d'Anderson et Rosenau pour diminuer la toxicité des sérums, montra que le chauffage réussit dans certaines conditions à rendre le sérum atoxique ; malheureusement, les propriétés thérapeutiques sont abolies par les hautes températures. Il semble établi aujourd'hui que les accidents produits par le sérum sont dus à l'introduction dans l'organisme humain d'albumines hétérogènes. Privé de ses albumines, le sérum perd ses propriétés toxiques. C'est dans cet ordre d'idées que M. Besredka prépara ses sérums épurés ; il coagule le sérum en le portant à 60°, après l'avoir concentré à raison de 1 gr. de sérum sec pour 2 gr. d'eau ; il débarrasse ainsi le sérum de plus de 50 0/0 de ses protéines. « Le pouvoir thérapeutique du sérum antidiphtérique épuré (de Besredka), dit Mlle Dubreuilh dans sa thèse, n'a pu être étudié en clinique sur une grande échelle... Sa toxicité est très inférieure à celle du sérum correspondant ; si l'on emploie ce sérum au point de vue curatif, les résultats sont moins brillants ; les accidents sont toutefois légers, mais existent sensiblement dans la même proportion qu'avec le sérum normal. » Préparé en quantité minime, ce sérum n'est guère sorti du domaine expérimental. Les Allemands ont essayé de parer aux accidents sériques en fabriquant deux sortes de sérum antidiphtérique : l'un à partir du bœuf, l'autre à partir du cheval. Ils pensaient qu'en injectant du sérum d'origine bovine à un sujet ayant antérieurement reçu du sérum d'origine équine, ou inversement, ils supprimeraient la sensibilisation et les accidents qui en sont la conséquence.

Le 30 mai 1924, M. Lesné, dans une communication à la Société médicale des hôpitaux, relate les résultats qu'il a obtenus par l'emploi d'un sérum privé d'une partie de ses albumines, que lui avait fourni M. Louis Martin, sous-directeur de l'Institut Pasteur. « Ce sérum, dit-il, a été injecté dans un but prophylactique à 125 enfants, frères ou sœurs de sujets atteints de diphtérie. Chacun de ces enfants a reçu une dose de sérum renfermant 1.000 unités antitoxiques. *Aucun de ces enfants n'a eu le moindre accident sérique.* Aucun d'eux n'a été contaminé pendant la période d'immunité ainsi déterminée. Aussi bien, la réaction de Schick, pratiquée et répétée chez un certain nombre d'entre eux, a démontré que l'immunité passive qui leur était conférée était de même durée que celle obtenue par le sérum antidiphtérique normal, c'est-à-dire qu'elle variait entre vingt et vingt-cinq jours. Six de ces enfants, qui avaient reçu auparavant du sérum privé de ses albumines ont eu la diphtérie après plusieurs mois ou années ; ils ont été inoculés avec du sérum antidiphtérique normal

et n'ont pas présenté d'accidents anaphylactiques. Le sérum privé d'une partie de ses albumines ne paraît donc pas sensibiliser les enfants.

» ...Je n'ai pas essayé le pouvoir thérapeutique de ce sérum, qu'il faudrait probablement, en présence d'une diphtérie, employer à plus fortes doses que le sérum total, mais je puis affirmer, conclut M. Lesné, qu'il est efficace comme agent de prophylaxie antidiphtérique et qu'il ne produit pas d'accidents sériques. »

Depuis cette époque, MM. Papillon et Lesné ont continué, dans leurs services respectifs de l'hôpital Trousseau, à employer ce sérum désalbuminé ou, pour mieux dire, purifié. Nos observations ont donc porté presque exclusivement sur des enfants ; nous signalerons cependant quelques cas chez l'adulte. Utilisé tout d'abord au point de vue prophylactique, ce sérum fut bientôt employé dans le traitement de la diphtérie. Les résultats furent remarquables. Avant de les exposer, il nous a paru intéressant de savoir comment était préparée cette antitoxine diphtérique. M. G. Ramon, de l'Institut Pasteur de Garches, nous a donné communication d'une note encore inédite sur la préparation des sérums purifiés et sur les principes qui l'ont guidé dans cette préparation. Nous en détachons ce qui va suivre.

LE SERUM ANTIDIPHTERIQUE PURIFIE

(antitoxine diphtérique)

« L'antitoxine diphtérique, anticorps qui joue le rôle principal, sinon le seul, dans l'immunisation passive de l'homme vis-à-vis de la diphtérie, est obtenue en injectant à un animal, le cheval le plus souvent, des doses progressivement croissantes d'antigène diphtérique (toxine ou anatoxine). Cette antitoxine élaborée par l'organisme animal est contenue dans le sérum du cheval ainsi traité ; de nature encore indéterminée à l'heure actuelle, elle est, sous une masse extrêmement réduite, noyée au sein des protéines de ce sérum. Or, les accidents dits « sériques » sont précisément la conséquence de l'introduction dans l'organisme humain, par voie parentérale, de ces protéines sériques provenant d'un autre organisme d'espèce différente. Aussi, lorsque l'on se propose d'agir sur le sérum antidiphtérique, par exemple, pour tâcher d'éviter les accidents qui peuvent survenir lorsqu'ultérieurement on l'injecte à l'homme, il semble indiqué de chercher tout d'abord à se débarrasser dans la plus large mesure de ces protéines nuisibles, tout en s'efforçant d'extraire le principe actif qu'elles renferment : l'antitoxine.

» On peut, pour cela, avoir recours à l'une des nombreuses méthodes qui, primitivement, ont été utilisées dans un tout autre but, soit pour tirer parti de sérums de faible valeur antitoxique, soit encore pour concentrer sous un volume minimum le maximum d'unités antitoxiques. On peut, par exemple, s'adresser aux méthodes générales de précipitation fractionnée des protéines par certains sels tels que le sulfate d'ammoniaque (Pick, Gibson et Banzhaf) le sulfate de soude (Brünner et Pinkus), le sulfate de magnésie (Atkison et Brodie), etc. Ces méthodes, qui comportent une technique plus ou moins compliquée, sont toutes basées sur le même principe. On ajoute, en premier lieu, au sérum, une proportion déterminée de l'un des sels précédents ; il y a précipitation de l'englobuline, qui n'est qu'une fraction de la séroglobuline. Ce précipité d'englobuline, qui ne renferme qu'une quantité négligeable d'antitoxine, est éliminée après filtration. Le filtrat est ensuite soumis à l'action d'une plus grande proportion du sel utilisé. Il se forme un précipité de pseudoglobuline, qui entraîne avec lui toute l'antitoxine. Le liquide contenant en suspension ce précipité est une solution de séro-albumine

sans trace d'antitoxine ; on le rejette après filtration ou centrifugation. On recueille alors le précipité de pseudoglobuline, que l'on remet en solution tout en éliminant le sel ou l'excès du sel qu'il contient, soit par dialyse, soit par tout autre procédé. On obtient ainsi une solution de pseudoglobuline renfermant presque toute l'antitoxine contenue dans le volume primitif du sérum d'où l'on est parti.

» En réalité, ces méthodes de précipitation fractionnée, de même que certaines autres méthodes telles que celle de l'osmose électrique (Ruppel), celle de l'ultrafiltration (Henneval), celle de l'épuration par dessiccation et coagulation (Besredka), celle à l'acétone et l'éther (Piettre et Villa), sont encore imparfaites, et l'on est loin d'obtenir l'antitoxine à l'état de pureté. Par ces méthodes, en effet, on réduit seulement la proportion des matières protéiques sèches contenues dans le sérum ; il en reste encore beaucoup trop, surtout quand on sait quelle minime quantité de protéine suffit pour provoquer l'éclosion des accidents sériques.

» Aussi, on peut se demander si, tout en intervenant sur la *quantité* des protéines sériques pour la réduire, il ne convient pas d'agir également sur la *qualité* de ces protéines. N'est-ce pas d'ailleurs en leur qualité d'étrangères à l'organisme que les protéines du sérum équin interviennent dans le déterminisme des accidents sériques chez l'homme ? C'est pourquoi, tout en isolant du sérum la pseudoglobuline, à laquelle est liée l'antitoxine, on peut chercher à effacer en elle son cachet d'espèce, sa marque d'origine. Dans ce but, on peut la soumettre, au cours de son extraction ou après son isolement, à l'action de certains agents physiques ou chimiques.

» Par cette purification portant à la fois *et sur la quantité et sur la qualité des protéines sériques*, on obtient finalement ce qu'on est convenu d'appeler un *sérum purifié* (1).

» A l'Institut Pasteur, grâce à une technique que G. Ramon a mis au point et s'est efforcé de rendre aussi pratique que possible, on s'est surtout préoccupé jusqu'ici de préparer ainsi le « sérum antidiphthérique purifié », ainsi que le « sérum antitétanique purifié ». Ces deux sérums sont, en effet, de beaucoup les plus employés en thérapeutique. De plus, grâce à la possibilité de doser avec précision les antitoxines diphthérique et tétanique, il est facile d'obtenir des préparations de valeur déterminée, exactement chiffrée en unités antitoxiques. Ces préparations peuvent alors posséder un fort pouvoir antitoxique sous un faible volume, ce qui en rend encore l'emploi plus commode dans la pratique.

(1) L'expression « sérum purifié » semble préférable à celle d'« antitoxine purifiée », car le terme « antitoxine » peut maintenant dans le langage courant prêter à confusion avec celui d'« anatoxine ».

» C'est ce sérum antidiphtérique purifié que nous avons proposé, sinon pour éviter complètement les accidents sériques, du moins *pour en diminuer et la fréquence et l'intensité.* »

Cette *antitoxine diphtérique* est un liquide clair comme de l'eau ou légèrement opalescent, donnant au doigt une impression poisseuse, tachant de linge, mais beaucoup moins que le sérum ordinaire. Alors que celui-ci est délivré en flacons-ampoules de 10 et 20 c. c., l'antitoxine est délivrée par l'Institut Pasteur de Paris en ampoules dont la capacité varie selon la dose antitoxique contenue ; on sait que l'unité antitoxique est la quantité de sérum qui neutralise in vitro 100 doses de toxine diphtérique mortelles pour le cobaye de 250 grammes. Le cobaye qui reçoit un tel mélange ne doit pas mourir en moins de quatre jours. Il existait jusqu'à maintenant trois grandeurs d'ampoules : 1.000, 4.000, 8.000 unités. D'ailleurs, pour une même dose antitoxique, la quantité de sérum purifié varie d'une série d'ampoules à l'autre, selon son degré de concentration, mais les ampoules contenaient en moyenne :

- 2 à 3 c.c. pour 1.000 u. antitoxiques ;
- 8 à 10 c.c. pour 4.000 u. —
- 16 à 20 c.c. pour 8.000 u. —

A partir de mars 1926, l'Institut Pasteur délivre deux sortes d'ampoules de sérum antidiphtérique purifié : des ampoules pour injections préventives contenant 1.000 u. a. (sous le volume de 2 à 3 c.c.) et des ampoules pour injections curatives, contenant 5.000 u. (sous le volume de 10 c.c. environ) (1). Rappelons que les flacons de sérum antidiphtérique non purifié contiennent 2.500 u. sous le volume de 10 c.c.

Au point de vue pratique, nous voyons donc que l'équivalence antitoxique entre le sérum ordinaire et le sérum purifié s'établit ainsi : 1.000 u. d'antitoxine agissent approximativement comme 5 c. c. de sérum non purifié. Par exemple, dans un cas de diphtérie d'intensité moyenne où l'on aurait injecté d'emblée 40 c. c. de sérum le premier jour (20 sous-cutanés, 20 intra-musculaires), on injectera 8.000 u. d'antitoxine (4.000 s.-c., 4.000 i.-m.). Si l'on considère la quantité de liquide injecté, on constate que l'emploi de l'antitoxine le réduit de moitié au moins, 16 à 20 c. c. dans le cas envisagé, au lieu de 40 c. . Et ce n'est pas là un avantage négligeable en pratique : les parents d'un nourrisson apprécieront qu'on réduise au minimum la quantité

(1) De même, l'Institut Pasteur délivre du sérum antitétanique purifié en ampoules de 1.500 u. à titre préventif et en ampoules de 5.000 u. pour le traitement du tétanos déclaré.

de liquide à injecter à un être aussi petit. N'est-il pas préférable d'injecter à un enfant 40 c. c. à lieu de 100 ? N'est-ce pas ménager le mieux possible les téguments et prévenir les ennuis causés par la non résorption du sérum, surtout dans une maladie qui demande un traitement scrothérapique aussi intensif et aussi prolongé que l'exige la diphtérie ?

Nous n'envisagerons pas la recherche expérimentale de la toxicité de ce sérum purifié. D'ailleurs, on ne peut pas conclure des résultats que l'on observe sur le cobaye à ceux que l'on doit obtenir chez l'homme. Rosenau et Huderson n'ont-ils pas trouvé inoffensifs pour l'animal des sérums qui avaient provoqué des accidents mortels chez l'homme. Le meilleur moyen de se rendre compte des avantages et des inconvénients du sérum antidiphtérique purifié était de l'essayer en pratique hospitalière, les résultats cliniques constituant le meilleur critérium.

LE SERUM ANTIDIPHTERIQUE PURIFIE DANS SES APPLICATIONS CLINIQUES

Dans tous les cas, il sera plus prudent de demander à l'entourage si le malade n'a pas reçu antérieurement une injection de sérum quelconque. Dans l'affirmative, on appliquera la méthode désensibilisante de Besredka. De même qu'avec le sérum ordinaire, l'injection se fait selon les cas, soit dans le tissu cellulaire sous-cutané (diphtérie bénigne, injection préventive), soit de façon mixte (angine diphtérique moyenne ou grave). Par exemple, on injectera 12.000 u. à raison de 8.000 sous la peau de l'abdomen et de 4.000 dans la masse des muscles fessiers. Il est préférable de s'abstenir d'injecter la dose exclusivement par voie intramusculaire, l'élimination se faisant de cette façon trop rapidement.

L'injection sera poussée doucement ; elle n'est pas douloureuse, ainsi que nous avons pu l'apprécier sur nous-même. On appliquera ensuite au niveau de la piqûre un pansement humide très chaud. D'une façon générale, les doses de sérum purifié seront un peu plus fortes que les doses de sérum ordinaire. Selon une formule donnée par M. Lereboullet, il faut frapper « de façon précoce, intensive et prolongée ». Il est difficile de formuler une posologie de façon absolument fixe. On adaptera évidemment le traitement à chaque cas particulier, en le faisant varier « selon la date à laquelle remonte le début de l'angine, l'aspect de la gorge, l'intensité du coryza ou de la réaction ganglionnaire, la gravité des phénomènes généraux et l'âge du malade (facteur relativement moins important) ». Voici quelques exemples :

I° — Séroprévention de la diphtérie

On sait combien cette méthode, recommandée à l'origine par M. Netter, s'est révélée comme un progrès remarquable dans la prophylaxie de la diphtérie. Quand un cas de diphtérie se déclare dans une famille, on injecte préventivement aux frères et sœurs du malade une dose de 1.000 u. antitoxiques. Dans les agglomérations, les pensionnats, les services hospitaliers, on injectera les voisins de lit du petit malade, ceux qui ont été en contact avec lui, ou même tous les malades d'une salle. On jugule ainsi une épidémie dès son début. Nous en avons fait maintes fois l'expérience à Trousseau, notamment à la Crèche.

Cependant, en face d'individus susceptibles plus spécialement d'avoir été contaminés, on fera bien d'augmenter la dose préventive en la portant à 2.000 ou 4.000 u. On connaît bien la gravité toute particulière qu'offre l'association de la rougeole et de la diphtérie, de la scarlatine et de la diphtérie. Cette association est difficile à dépister dès son début, car les symptômes de la maladie initiale masquent souvent ceux d'une diphtérie venue se greffer secondairement. En injectant préventivement dès leur entrée dans le pavillon, les rougeoleux et les scarlatineux, on a vu disparaître ces épidémies meurtrières qui étaient autrefois si redoutables dans les hôpitaux d'enfants. A Trouseau, jusqu'en 1923, on injectait préventivement 5 c.c. de sérum total aux scarlatineux, 10 c.c. aux rougeoleux. C'était au prix d'accidents sériques fréquents, bénins dans l'immense majorité des cas, mais qui cependant, chez certains enfants sensibilisés, chez les eczémateux, les migraineux, les asthmatiques, ceux que M. Widal dit atteints de diathèse colloïdoclasique, les tuberculeux même, ont pu se montrer parfois fort impressionnants. On a même signalé dans les annales médicales des cas de mort « dont, à tort d'ailleurs, on a fait un peu trop état. Car, ainsi que le disait récemment M. Lereboullet, quelle est, en effet, la médication active qui n'expose pas à un accident grave sur 75 ou 80.000 cas ? Et telle est la proportion, de ces accidents ». Depuis deux ans, nous avons injecté préventivement 1.000 u. Le sérum antidiphtérique purifié aux scarlatineux, 4.000 u. aux rougeoleux. La séroprévention ainsi réalisée s'est montrée tout aussi efficace. La durée de l'immunité passive que l'on confère au sujet est à peu près du même ordre que celle que confère le sérum total : elle est d'une quinzaine de jours environ, ainsi qu'on a pu s'en assurer en pratiquant des réactions de Schick en série (1). Et les accidents sériques ont pour ainsi dire complètement disparu.

Chez l'enfant déjà grand et chez l'adulte, la dose préventive sera portée à 4.000 unités.

2° — Sérothérapie curative

Envisageons maintenant les doses à employer au point de vue curatif.

Chez le *nourrisson*, là où l'on aurait injecté 20 à 40 cc. de sérum total pendant 4 à 5 jours, par exemple, on fera

(1) Toutefois, il est remarquable que si le sujet a reçu antérieurement une injection de sérum, l'immunité conférée par l'injection préventive est alors extrêmement réduite (4 jours, dans un cas de MM. Ramon et Zoeller), d'où l'intérêt de la vaccination par l'anatoxine diphtérique.

D'autre part, la disparition de l'immunité semble coïncider bien souvent avec l'apparition des accidents sériques.

une injection quotidienne de 4 à 8.000 u. d'antitoxine selon la gravité des cas.

Chez *l'enfant* et chez *l'adulte*, il faut injecter le sérum à doses suffisantes, beaucoup plus fortes qu'on ne le faisait autrefois. « Il ne faut pas avoir peur du sérum ». On évite ainsi bien des complications de la diphtérie et notamment les paralysies tardives. Nous envisagerons trois cas :

a) *Angine diphtérique bénigne.*

Ce sont ces formes atypiques que M. le Professeur Nobécourt distingue en formes abortives, en angines diphtéroïdes, en angines à forme herpétique, folliculaire ou pultacée, en diphtérie catarrhale simple.

Le premier jour, alors qu'on aurait injecté 20 cc. au moins de sérum total jusqu'à trois ans, 40 cc. au moins chez un adulte, on injectera 8 à 12.000 u. de sérum purifié. Les jours suivants, on se guidera sur l'aspect de la gorge, la tendance extensive ou non des fausses membranes. Il sera prudent d'injecter la même dose le lendemain et même le surlendemain. Le quatrième et le cinquième jour, on diminuera les doses, 4.000 à 8.000 u. On aura par exemple, une série ainsi constituée : 8.000 8.000 8.000 4.000 4.000, en tout 32.000 u. équivalant à peu près à 160 cc. de sérum de Roux. Naturellement, on surveillera la convalescence, même dans les cas les plus bénins et l'on se tiendra prêt à reprendre la sérothérapie à la menace d'une complication ou en cas de persistance des bacilles diphtériques au delà des délais normaux.

b) *Diphtérie d'intensité moyenne.*

Nous injecterons le premier jour 12 à 16.000 u. (dont 4.000 intramusculaires). Nous continuerons la sérothérapie pendant huit jours au minimum en répétant les mêmes doses pendant les quatre à cinq premiers jours, en décroissant ensuite. Par exemple, nous aurons la série suivante : 16.000 (12.000 s/c + 4.000 i.m.) 16.000 16.000, 12.000, 12.000, 12.000, 8.000, 8.000, en tout 100.000 u. équivalant approximativement à 500 cc. de sérum total.

c) *Diphtéries graves.*

En présence des formes toxiques, des formes compliquées (croup, syndrome secondaire de Marfan), des formes polymicrobiennes (strepto, staphylo-diphtéries, etc.), il faut plus que jamais frapper vite et fort et longtemps. Les avis sont partagés quant au sérum à employer. Certains auteurs préfèrent le sérum total, d'autres le sérum purifié. Dans les quelques cas que nous avons observés en clinique, l'antitoxine nous a paru plus efficace. On l'injectera aux doses initiales de 16 à 20.000 u. et plus, en continuant pendant dix jours au minimum.

Enfin, en présence des *complications* de la diphtérie, des paralysies tardives en particulier, le sérum total, associé aux agents physiques et médicamenteux habituels (électricité, strychnine), donne des résultats inégaux. On peut en dire autant de l'antitoxine. Nous avons essayé, dans quelques cas désespérés de paralysie extensive, le traitement préconisé par MM. J. Renaut, P. Lévy et Plichet à l'aide de mélanges hyperneutralisés de toxine et d'antitoxine diphtériques. Il est difficile, dans tous ces cas, en présence des résultats incertains que l'on obtient, de juger quel traitement est le meilleur.

Nous avons rassemblé 263 observations de malades traités uniquement par le sérum purifié, à l'hôpital Trousseau, depuis le 1^{er} juillet 1924. Les résultats, au point de vue thérapeutique, sont aussi bons qu'avec le sérum ordinaire. La question des porteurs de germes n'a pas subi de ce fait des modifications : d'ailleurs, celle-ci ne semble pas en rapport avec la qualité ou la quantité du sérum injecté. Employée à doses suffisantes, l'antitoxine s'est donc montrée aussi efficace que le sérum ordinaire dans le traitement de la diphtérie. Par contre, un énorme progrès a été réalisé, comme nous allons le voir maintenant, au point de vue des accidents sériques.

LES ACCIDENTS SÉRIQUES AVEC L'ANTITOXINE DIPHTÉRIQUE

Nos observations ont porté sur les cas de diphtérie traités à Trousseau depuis juillet 1924 jusqu'à janvier 1926. Le service de la Diphtérie est dirigé à tour de rôle par MM. Lesné et Papillon avec changement de chef de service le 1^{er} juillet. M. Lesné dirigeait le service du 1^{er} juillet 1924 au 1^{er} juillet 1925 ; M. Papillon, depuis cette date jusqu'à maintenant. M. Lesné, depuis plusieurs mois déjà, c'est-à-dire depuis le début de 1924, avait expérimenté l'antitoxine, au point de vue préventif. Nous n'avons relevé que les cas de diphtérie bactériologiquement confirmée et dont on a pu suivre l'évolution suffisamment longtemps pour contrôler l'apparition des accidents tardifs de la sérothérapie, c'est-à-dire trois semaines au minimum.

Nous envisagerons d'abord les accidents sériques observés à la suite d'injections préventives d'antitoxine, puis ceux qu'on a notés à la suite d'injections curatives. Nous rapprocherons ensuite les résultats obtenus de ceux que donne la sérothérapie par le sérum ordinaire.

I. — Accidents sériques après injection préventive d'antitoxine

Ils sont extrêmement rares et extrêmement bénins. Ils se réduisent à des poussées érythémateuses ou urticariennes généralement très localisées, fugaces et ne s'accompagnant pas de réaction générale.

Au *Pavillon Bretonneau*, où sont isolés les *rougeoleux*, nous avons noté les résultats suivants :

Année 1924. — En janvier, février, mars, 34 injections préventives de 20 cc. de sérum total : 4 érythèmes sériques apparus le 9^e, 9^e, 12^e, 15^e jour après l'injection ; 2 urticaires apparus le 10^e jour.

En avril, mai, juin, 5 I.P. de 20 cc. de sérum total, 19 de 4.000 u. d'antitoxine, 4 de 1.000, 1 de 3.000 = pas d'accident sérique.

De juillet à décembre, 2 injections de 20 cc. de sérum total : un érythème ortié survenu le 8^e jour ; — 40 I.P. de 4.000 u., 5 de 3.000, 10 de 1.000 = pas d'accident sérique.

Année 1925. — 194 I.P. de 4.000 u. : 2 érythèmes sériques

très localisés survenues le 8^e et le 9^e jour, 2 érythèmes légers, survenus le 5^e et le 7^e jour.

A la Crèche, en décembre 1925 et janvier 1926, 38 I.P. de 1.000 u. : un érythème très léger (obs. I).

Au Pavillon Moizard, où sont isolés les *scarlatineux*, nous avons noté :

Année 1924. — De juillet à décembre, 2 I.P. de 4.000 et 91 de 1.000 u. : pas d'accident sérique.

Année 1925. — En janvier, février, 4 I.P. de 4.000 : un érythème sérique le 11^e jour.

En mars, 33 I.P. de 1.000 : un érythème très léger le 6^e jour (obs. II).

En avril, mai, juin, 7 I.P. de 4.000, 38 de 1.000 : pas d'accident.

Au Pavillon Lannelongue (service de M. le Dr Bréchet, chirurgien de l'hôpital Trousseau), une épidémie de diphtérie sévissant dans les salles, on injecte tous les malades présents dans les salles. Du 15 septembre au 31 octobre 1925, 36 I.P. de 2.000 u., 6 de 4.000, 3 de 1.000 : pas d'accident.

A ces différentes statistiques, il faudrait ajouter celle des enfants (frères et sœurs de diphtériques, voisins, etc.), qui viennent du dehors pour recevoir au pavillon de la diphtérie une injection préventive d'antitoxine (et sont en même temps vaccinés par l'anatoxine). Du 25 avril 1925 au 29 janvier 1926, nous avons relevé 249 I.P., dont 158 de 1.000 u., 91 de 4.000. Ces enfants ne restant pas en observation à l'hôpital, il est difficile de savoir d'une façon précise s'ils ont présenté des accidents sériques. Mais c'est très exceptionnellement que les parents, ramenant l'enfant pour la deuxième injection d'anatoxine nous ont appris l'apparition chez celui-ci d'un peu d'urticaire ou de prurit inexpliqué. On peut faire la même remarque au sujet des centaines d'enfants amenés dans les mêmes conditions de juillet 1924 à avril 1925.

Ainsi donc, parmi les 207 enfants ayant reçu une injection préventive de 1.000 u., deux seulement ont réagi par des accidents (!) sériques infimes (0,96 0/0). Encore faut-il remarquer que les deux malades chez lesquels ils sont survenus étaient des prédisposés : le premier sensibilisé par une injection antérieure de sérum, le second par une tuberculose évolutive. Voici d'ailleurs leurs observations :

OBSERVATION I

Urticaire très légère, chez un tuberculeux, après injection préventive de 1.000 unités d'antitoxine.

C... Charles, 15 mois.

Entré à la Crèche le 6 nov. 1925 pour toux. A eu la coqueluche. Une cuti-réaction à la tuberculine pratiquée à l'entrée se révèle fortement positive. Une radiographie du thorax montre des ombres hilaires chargées, un semi granulique dans les deux champs pulmonaires.

Le 19 décembre, deux cas de diphtérie s'étant déclarés, à la crèche, on injecte à tous les nourrissons présents une dose préventive de 1.000 u. d'antitoxine.

Le 2 janvier, notre petit malade a la varicelle.

Le 16 janvier, c'est-à-dire 18 jours après l'injection de sérum, on note l'apparition sur la face, le thorax et les membres inférieurs de l'enfant d'un très léger érythème à type ortié. Pas d'élévation de température. Dès le lendemain, l'éruption a disparu.

Nous attribuons à cet érythème une étiologie sérique, bien qu'apparu au cours d'une varicelle.

OBSERVATION II

Urticaire très légère, chez un sensibilisé, après injection préventive de 1.000 u. d'antitoxine.

B... Paulette, 13 ans.

Entrée le 30 janvier 1925 au pavillon Moizard, pour scarlatine, elle reçoit le jour même une injection préventive de 1.000 u. d'antitoxine. Elle vient du pavillon Lannelongue, où elle a été opérée d'appendicite suppurée et a reçu, le 20 janvier précédent, 50 c.c. de sérum antigangréneux.

Le 5 février, l'enfant a une légère éruption sérique, à type ortié, sans élévation de température, sans phénomènes généraux. Elle se plaint seulement de prurit.

Le 6 février, l'éruption a disparu.

Parmi les 271 enfants observés ayant reçu préventivement 4.000 u., 5 ont réagi au sérum par des urticaires bénignes, soit 1,10 0/0. Le 5^e a fait exceptionnellement un accident grave que nous allons relater :

OBSERVATION III

Phénomène d'Arthus avec nécrose après injection préventive de 4.000 u. d'antitoxine.

B... Edith, 6 ans 1/2.

Entrée au pavillon Bretonneau le 13 février 1925 pour rougeole. On lui injecte préventivement le jour même 4.000 u. au niveau de la cuisse gauche, dans le tissu cellulaire sous-cutané. Le 15 février, la température s'élève à 40°6. L'enfant est abattue. On note, autour du point d'injection, une plaque d'induration, de coloration gris bleuâtre, se mobilisant mal sur la profondeur, douloureuse à la palpation.

Le 17, la température se maintient aux environs de 40°, l'état général est sérieux ; on décide d'inciser sans espoir de trouver du pus dans ce pseudo-phlegmon. Effectivement, il ne s'écoule qu'un peu de sérosité. Dès le lendemain, la plaie a un aspect nécrotique, noirâtre. L'état général est touché. A partir du 20, la température descend progressivement. Les tissus sphacelés se détachent peu à peu, la plaie bourgeonne et se cicatrise.

Guérison le 14 mars. Comme maladie antérieure, cette enfant avait eu la coqueluche. Avait-elle reçu antérieurement une injection de sérum ? Nous n'avons pu malheureusement recueillir sur ses antécédents de plus amples renseignements. Ce cas est d'ailleurs le seul ayant une certaine gravité que nous ayons observé avec l'antitoxine.

En résumé, sur 537 injections préventives de 1.000 à 4.000 u., nous avons noté 7 fois des accidents sériques, soit dans 1,30 0/0 des cas.

II. — Les accidents sériques consécutifs à la sérothérapie curative par l'antitoxine diphtérique

Depuis le 1^{er} août 1924 jusqu'à maintenant, nous avons pu suivre 257 enfants et 6 adultes (des infirmières), atteints de diphtérie et traités par l'antitoxine. Nous n'avons pas compris dans notre statistique les enfants qui ont été traités à la fois par le sérum total et par l'antitoxine. 91 de ces enfants ont présenté des accidents sériques, soit 35 0/0 environ. Dans l'immense majorité des cas, ces accidents ont été extrêmement bénins.

1° — Accidents cutanés

Presque toujours, il s'est agi soit d'un *érythème simple*, constitué par des plaques rouges ne possédant aucun caractère défini, ayant peu de tendance à se généraliser, n'altérant aucunement l'état général, débutant souvent au niveau de la piqûre, apparaissant de quelques heures à quelques jours après l'injection, fugaces et parfois récidivants ; soit d'une *urticaire réelle*, cas de beaucoup le plus fréquent et affectant divers types cliniques. L. Galitsis les décrit ainsi : « L'urticaire est constituée tantôt par des éléments rouges, un peu saillants, à contours arrondis, du diamètre d'une pièce de cinquante centimes à celui d'une pièce de deux francs ou plus ; tantôt par des plaques blanches au centre, d'une blancheur éclatante, porcelainée, entourées à leur périphérie d'une auréole érythémateuse diffuse et non saillante. Parfois plusieurs plaques deviennent confluentes et si la fusion est incomplète, elles constituent des dessins irréguliers en forme de festons, c'est l'*urticaire figurée*.

« Ces divers éléments s'accompagnent de sensation de prurit, de brûlure, de chaleur, de cuisson, de picotement, de tension et évoluent d'ordinaire très rapidement. Le grattage procure aux malades un soulagement momentané, mais semble favoriser l'apparition de nouveaux éléments ortiés. »

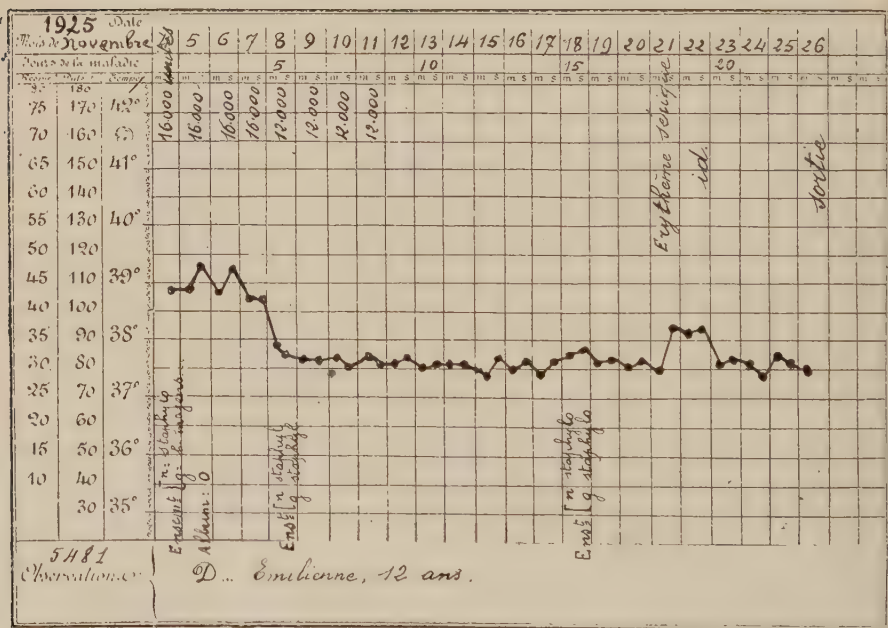
L'urticaire apparaît de façon précoce ou tardive ; nous avons observé son apparition le lendemain de la première injection de sérum ; le plus souvent, elle survient entre le 7^e et le 11^e jour,

Elle débute soit au niveau de la piqûre pour s'étendre

ensuite plus ou moins loin, soit d'emblée à distance. Parfois elle s'étend à tout le corps, parfois elle reste limitée à une région déterminée : face, membres, tronc.

L'urticaire peut s'accompagner, — mais cela est très rare avec le sérum antidiptérique purifié, — de troubles généraux tels que des nausées, des vomissements.

Dans certains cas, l'apparition de l'urticaire coïncide avec une élévation brusque de la température, mais ne dépassant pas en règle générale 38° à 38°5. Le plus souvent il n'y a pas de fièvre. De plus, cette urticaire est essentiellement fugace : bien souvent, l'exanthème est disparu dès le lendemain ; en général, il n'existe plus au bout de deux à quatre jours. Enfin il peut récidiver au bout d'un temps variable, une semaine en moyenne, mais cela est très rare avec l'antitoxine.



D., Emilienne, 12 ans : 112.000 u. d'antitoxine. Erythème
ortié le 17^e jour.

Il nous a été donné d'observer également l'éruption cutanée décrite par M. Marfan sous le nom d'*érythème marginé aberrant* : « érythème marginé, parce que les éléments, blancs au centre, non saillants, sont entourés à la périphé-

rie par un bord visible, net, saillant et rouge ; érythème aberrant, parce que l'éruption se déplace, du fait de l'évolution des éléments : la zone centrale augmente d'étendue, le bord rouge empiète sur les parties voisines et souvent plusieurs taches se rapprochent pour devenir confluentes et former des placards séparés entre eux par des intervalles de peau saine, dessinant des groupes d'arabesques dont le centre est décoloré et dont la périphérie est rosée ou rouge ».

Cette éruption succède parfois à l'urticaire. D'autres fois, elle apparaît d'emblée, soit au niveau de la piqure, soit le plus souvent au niveau des membres inférieurs. Elle s'y localise souvent, mais elle peut s'étendre à l'abdomen, au thorax et même à la face. Ce type d'éruption nous a paru toutefois moins fréquent avec l'antitoxine qu'avec le sérum total. Il ne s'accompagne que rarement de phénomènes généraux légers : état nauséeux, élévation thermique. Il est moins prurigineux que l'urticaire, mais disparaît en plus de temps. Il ne récidive pas en général. Les éléments prennent peu à peu une teinte cuivrée, puis jaune sale. L'exposition à l'air, le fait de souffler dessus les fait réapparaître alors qu'ils étaient presque éteints. L'érythème marginé aberrant disparaît sans desquamation.

Exceptionnellement, on peut observer des éruptions à forme mixte ; par exemple, l'association de l'urticaire et de l'érythème marginé aberrant.

2° — La fièvre sérique

L'élévation thermique peut constituer à elle seule toute la maladie sérique. Sept à douze jours après la première injection de sérum, la malade fait une élévation de température à 38°, 39°, 40° même. Il n'y a pas d'accidents cutanés, pas d'arthralgies, tout au plus un peu de nausées et d'abattement. On ne trouve, à cette fièvre, pas d'autre explication que la maladie sérique. Bien souvent, l'urticaire se montre vingt-quatre ou quarante-huit heures après cette élévation de température.

3° — Arthralgies

Nous ne citerons que comme possible l'apparition de légères arthralgies sériques après l'emploi de l'antitoxine. Nous n'en avons relevé qu'un cas dont voici l'observation :

OBSERVATION IV

Urticaire et légère arthralgie sérique après injection de 128.000 u. d'antitoxine

Gr... Roger, 3 ans.

Entré dans le service le 6 nov. 1925. L'enfant se plaint de mal de gorge depuis la veille. L'examen local montre de grosses amygdales recouvertes de fausses membranes blanc jaunâtre, étendues. Il existe de gros ganglions sous-maxillaires. L'ensemencement décelé la présence de bacilles moyens dans la gorge. Bon état général. Température 38°5. Pas d'albumine dans les urines. L'enfant reçoit le jour même 12.000 u. s.-c., 4.000 i.-m. Le lendemain, mêmes doses. Les six jours suivants, 16.000 u. s.-c. En tout 128.000 u.

Le 18 nov., la température s'élève à 38°. Eruption urticaire débutant au niveau de l'abdomen. Elle s'étend le lendemain sur le thorax, les membres inférieurs, en même temps que la température monte à 39°. L'enfant se plaint d'arthralgies au niveau des genoux. Ceux-ci sont un peu gonflés et rouges. On obtient difficilement le choc rotulien à gauche. A droite, on note un peu de douleur à la mobilisation de l'articulation. Enveloppement salicylé, pyramidon. Le 20 nov., la température est à 37°2. Les genoux sont revenus à leur état normal au bout de trois à quatre jours. L'enfant sort guéri le 25 novembre.

Il faudrait, enfin, faire la part, parmi ces accidents sériques, de ce qui peut être attribué au sérum et de ce qui ne constitue qu'un épisode normal au cours d'une diphtérie non traitée. Les anciens auteurs ont décrit fréquemment, avant l'usage du sérum, ces érythèmes qu'ils qualifiaient d'infectieux et qui ont une existence propre. Hippocrate, Galien, Arétée le Cappadoce, Caelius Aurelianus y font allusion dans leurs œuvres. Plus près de nous, Fothergill, Huxham, Borsiéri et surtout Germain Sée, Hutinel, Mussy les décrivent avec beaucoup de détails. Ils revêtent, en général, le type scarlatiniforme.

Ils peuvent être morbilliformes, polymorphes. Ils se voient plus spécialement dans les strepto-diphtéries. Avec M. Marfan, nous croyons qu'un bon nombre de ces érythèmes scarlatiniformes survenus au cours ou à la suite de la diphtérie ne sont pas autre chose que des scarlatines méta-diphtériques. Nous n'en avons d'ailleurs observé qu'un cas survenu chez une fillette de 12 ans à laquelle nous avons injecté, le jour de son entrée, en raison de l'extinction de la voix, la dose énorme de 16.000 u. s/c et 12.000 i. m. Les six jours suivants, 16.000 u. L'érythème est apparue le cinquième jour, recouvrant le thorax et l'abdomen. A ce moment, la gorge était rouge, la langue un peu rouge sur les bords,

l'enfant eut quelques vomissements. Pas de desquamation. Par la suite, l'enfant ayant présenté du nasonnement on lui injecta des doses massives d'antitoxine (24.000 u.). Elle sortit guérie après avoir reçu au total 286.000 u. d'antitoxine qu'elle supporta d'ailleurs merveilleusement.

Nous avons pu observer, avec le sérum antidiphtérique purifié, comme avec le sérum total, que certains lots de sérum donnaient plus d'accidents sériques que d'autres. Pendant certaines périodes, nous avons assisté à de véritables « épidémies » d'éruptions sériques ; par contre, il s'est écoulé parfois de longues périodes où l'on observa presque aucun accident. C'est ainsi que pendant le mois de novembre 1924, sur 17 malades traités par l'antitoxine, 4 seulement présentèrent des éruptions sériques, soit 23 0/0. Sur 20 malades traités au cours des mois de septembre et d'octobre 1924, 3 seulement présentèrent des érythèmes, soit 15 0/0. En juin 1925, sur 15 malades, un seul eut une éruption, soit 6 0/0. Par contre, en avril 1925, sur 13 malades, 7 éruptions, soit 54 0/0. En mai 1925, 11 éruptions sur 25 cas, soit 44 0/0. On a attribué ces différences soit à l'insuffisance de vieillissement de certains sérums, soit au fait que le sérum de certains chevaux est plus toxique pour l'organisme humain ; Bokay raconte que le sérum d'un cheval donnait des accidents dans 50 0/0 des cas, chiffre sensiblement supérieur à celui trouvé d'ordinaire.

Nous n'avons pas observé de choc anaphylactique de primo-injection avec l'antitoxine.

Parfois l'éruption sérique est apparue de façon précoce : 24, 48 heures après l'injection. Nous avons, par contre, observé des érythèmes sériques survenus le 19^e et le 20^e jour. La chronologie est loin d'être absolue, mais en moyenne c'est entre le 7^e et le 12^e jour que les accidents tardifs apparaissent avec le maximum de fréquence. Cette date correspond souvent à la période à partir de laquelle le sujet est sensibilisé.

Un autre point nous a paru intéressant à signaler. Les éruptions sériques, avec l'antitoxine, semblent *proportionnelles* et comme fréquence et comme intensité, à la quantité d'antitoxine injectée. En cela, les résultats seraient opposés à ceux qu'on observe d'ordinaire avec le sérum total. Il n'y a rien d'absolu, d'ailleurs, dans cette remarque. Nous avons observé des éruptions à la suite d'injections de doses minimales de sérum purifié (dans 1 0/0 des cas environ d'injections préventives).

Par contre, il ne survient parfois aucun accident sérique à la suite de l'injection de très fortes doses. Cependant, depuis le 1^{er} juillet 1924 jusqu'au 1^{er} janvier 1925, sur 36 malades ayant reçu des doses d'antitoxine variant entre

16.000 et 40.000 u., 12 présentèrent une éruption (33 0/0). Pendant la même période, nous avons observé 66 cas dans lesquels on injecta entre 100.000 et 200.000 u. et plus d'antitoxine, 33 cas d'éruptions sériques, soit 50 0/0.

Quand, dans le traitement, il y a eu action combinée du sérum total et de l'antitoxine, les accidents sont plus fréquents. Nous avons remarqué que l'injection d'antitoxine ne semble pas déclencher de choc anaphylactique chez les sujets ayant reçu antérieurement du sérum total. On peut supposer que cela est dû à ce que la minime quantité de protéine modifiée introduite dans l'organisme avec l'antitoxine est de nature différente de celle que contenait le sérum antérieur. A ce propos, nous rappellerons le cas cité par M. Lesné d'un enfant sensibilisé autrefois par une injection préventive de sérum antidiphtérique et qui présentait des accidents anaphylactiques à forme de maladie de Quincke à la suite de l'ingestion de viande crue de cheval. « Alors que chez cet enfant, l'injection de 1 cc. de sérum antidiphtérique ordinaire s'est montrée nocive, au contraire l'injection de sérum désalbuminé n'a déterminé chez notre malade pourtant hypersensibilisé aucun accident. C'est là, dit M. Lesné, une preuve de plus de l'intérêt qu'il y a à utiliser ce sérum au moins quand il s'agit d'injections préventives. » Nous avons même remarqué bien souvent que des injections d'antitoxine pratiquées chez le même sujet à des intervalles plus grands que ne le demande la constitution de la sensibilisation n'étaient pas suivies de choc anaphylactique. Enfin, les éruptions sériques surviennent plus rapidement chez les sujets sensibilisés par une injection antérieure de sérum.

On sait la *fréquence*, l'*intensité* et la *gravité* toutes particulières des accidents qui surviennent chez l'*adulte* au cours de la sérothérapie antidiphtérique ordinaire. Nous n'avons observé que 6 cas de diphtérie d'adultes traités par l'antitoxine : il s'agit d'infirmières soignées dans le service. Dans 2 cas, il n'y a pas eu le moindre érythème. Dans 2 autres cas, il est apparu, une fois le 7^e, une fois le 9^e jour, au niveau même de la première injection de sérum, une rougeur circonscrite, de la largeur de la paume de la main et qui est disparue le jour même de son apparition. Dans le 5^e cas, C.... FL., 25 ans, entrée au pavillon Legroux le 14 novembre 1925 (b., dipht., moy. et longs) a reçu 3 doses de 12.000 u. Le 8^e jour, urticaire assez intense sur l'abdomen et le thorax. Le lendemain, l'urticaire est apparue sur la face en même temps qu'elle disparaissait ailleurs. Le surlendemain, elle a complètement disparu. Le dernier cas concerne une infirmière ayant reçu deux ans auparavant du sérum antitétanique. On lui injecta l'antitoxine selon la méthode de Besredka. Elle fit un érythème marginé aber-

rant, avec élévation de température à 40° et vomissements. Au cours des années précédentes, nous avons observé parmi le personnel médical et infirmier de Trousseau, traité par le sérum total, des accidents sériques graves (et dans un cas, même, extrêmement sérieux). Il y avait un contraste frappant entre la bénignité des diphtéries traitées et la gravité des accidents déclanchés par la sérothérapie. Sans doute ; nous n'avons pas suffisamment expérimenté le sérum antidiphtérique purifié chez l'adulte pour tirer des conclusions générales. Cependant il semble, d'après les quelques cas observés, qu'aussi bien chez l'adulte que chez l'enfant, l'antitoxine ne détermine que bien rarement des accidents sériques et qu'en tout cas ceux-ci sont infiniment moins graves que ceux que l'on observe avec le sérum total.

Voici maintenant quelques observations montrant l'efficacité de l'antitoxine dans les cas graves, et la facilité avec laquelle elle est supportée même à hautes doses.

OBSERVATION V

Croup tubé. 108.000 u. d'antitoxine. Guérison.

Q... Paul, 4 ans.

Entré le 25 janvier 1926. Il est malade depuis quatre jours. Début par céphalée, mal de gorge. Il a eu la diphtérie à l'âge de six mois ; soigné au bastion 29, il a reçu à ce moment 180 cc. de sérum de Roux. A 2 ans, coqueluche et rougeole compliquées de broncho-pneumonie.

Température à l'entrée : 38°5.

La toux est rauque, il existe du tirage sus et sous-sternal.

Pas d'albumine dans les urines.

On injecte aussitôt 16.000 u. s.-c. et 4.000 i.-m.

Le lendemain matin, le tubage est pratiqué. Syncope au cours du tubage. Respiration artificielle. L'enfant est ranimé. Les jours suivants : 16.000 (12.000+4.000), 16.000 (id.), 16.000 (id), 16.000, 12.000, 12.000.

Le 30, éruption sérique légère, à type érythémateux, simple, Température 38°4 ; disparition de l'éruption le 2 février. L'enfant sort guéri le 14 février.

A noter l'absence de choc anaphylactique chez cet enfant sensibilisé par une injection antérieure de sérum, malgré l'injection de l'antitoxine sans Besredka.

OBSERVATION VI

Croup tubé. 132.000 u. d'antitoxine, grosses doses. Pas d'accident sérique. Guérison.

R... Abel, 7 ans 1/2.

Entré le 30 oct. 1924. Il vient d'une pension, sans renseignements ni sur le début de la maladie, ni sur ses antécédents. Il a de la dyspnée, la voix est éteinte, la toux rauque. Température 39°. État général grave. On lui injecte 16.000 u.

Les accidents dyspnéiques s'accroissent dans la nuit. Le 31 au matin, le tirage sus-sternal est intense. Le tubage est pratiqué. On injecte 24.000 u. sous la peau et 24.000 intra-musculaires. Les jours suivants, 24.000, 24.000, 24.000, 12.000, 8.000.

Amélioration progressive des symptômes. Détubage le 2 nov. La voix reprend peu à peu son timbre normal. L'enfant sort guéri le 28 novembre.

OBSERVATION VII

Croup tubé. 158.000 u. d'antitoxine. Grosses doses. Pas d'accident sérique. Guérison.

T... Jeanne, 4 ans 1/2.

Entrée le 22 oct. 1924. Elle est malade depuis huit jours ; a reçu, en ville 30 cc. de sérum ordinaire l'avant-veille et 20 cc. la veille. Bradypnée, tirage sus et sous-sternal, respiration sifflante. Toux rauque. Voix presque éteinte. L'examen de la gorge montre des fausses membranes nacrées recouvrant les deux amygdales, la luette. Il existe de gros ganglions sous et retromaxillaires bilatéraux. La face est pâle, les mains, les lèvres sont cyanosées. Le pouls est rapide, mais bien frappé. Traces d'albumine dans les urines.

On injecte 48.000 u. d'antitoxine (24.000+24.000).

Les accidents dyspnéiques sont tels que le tubage doit être pratiqué le soir à 17 heures.

Les jours suivants, on injecte 24.000, 24.000, 24.500, 16.000, 12.000, 12.000. Détubage le 24 au matin.

L'état général s'améliore progressivement, les phénomènes asphyxiques ont disparu, les fausses membranes ont peu à peu diminué d'étendue ; elles ont disparu le 28 octobre. Le 2 novembre, l'état général est bon, la voix est redevenue normale, l'appétit revient. L'enfant est gaie. Elle sort guérie le 16 novembre.

OBSERVATION VIII

Paralysie du voile, parésie des membres inférieurs. 200.000 u. d'antitoxine. Pas d'accident sérique. Guérison.

Co... Pierre, 4 ans 1/2.

Entré le 26 juillet 1924. Il est malade depuis quatre jours, paraît fatigué, abattu. Température 38°2. L'examen de la gorge révèle la présence d'épaisses fausses membranes sur les deux amygdales et surtout sur la totalité de la partie postérieure du pharynx. Il existe de gros ganglions sous-sternomastoidiens, assez douloureux. Pouls 120, 130. Un peu d'albumine dans les urines. Les bruits du cœur sont bien frappés. On injecte successivement 16.000 u. pendant les quatre premiers jours, 12.000 pendant les trois jours suivants, 8.000 pendant les onze jours suivants, puis 4.000 pendant trois jours.

La partie postérieure du pharynx et les amygdales se détèrgent peu à peu, l'état général s'améliore. Le 4 août, on note du nassonnement ; il existe une parésie du voile du palais ; les réflexes rotuliens sont très affaiblis. L'examen électrique, pratiqué le 23 août, donne les renseignements suivants : au niveau du membre inférieur droit, aucune modification des réactions faradiques et galvaniques, seuil normal ; à gauche, légère hyperexcitabilité faradique, hyperexcitabilité galvanique avec seuil élevé au niveau du crural et des muscles de son territoire, au niveau des muscles de la loge antéro-externe et postérieure de la jambe ; pas d'inversion de la formule, pas de R. D. Jusqu'au 28 août, les traces d'albumine persistent dans l'urine.

Le 23 août, on recommence une série de cinq injections de 8.000 u. d'antitoxine. Pas d'accident sérique.

Le 13 septembre, l'enfant a la varicelle.

Le 16 septembre, nouvelle série de quatre injections de 4.000 u. Pas de choc, pas d'éruption sérique.

Les réflexes rotuliens réapparaissent, la paralysie du voile a disparu. L'enfant sort guéri le 16 septembre.

OBSERVATION IX

Laryngite diphtérique. Absence de phénomènes anaphylactiques après injection d'antitoxine chez un sujet sensibilisé par des injections antérieures de sérum. Légère éruption sérique.

H... Marguerite, 20 mois.

Entrée le 6 février 1926. Elle est malade depuis la veille. Tirage intense, surtout sus-sternal. Toux rauque.

L'ensemencement révèle la présence de *b. dipht.* moyens dans le nez. On injecte pendant deux jours 16.000 u. (12.000 + 4.000). Le 9 février, léger érythème à type ortié, sur l'abdomen et le thorax.

On apprend par les parents que l'enfant a été soignée pour diphtérie, trois mois auparavant, au Bastion 29. Elle a reçu à ce moment 80 cc. de sérum.

OBSERVATION X

Absence de réaction anaphylactique après injections d'antitoxine chez le même sujet, à 18 jours d'intervalle.

R... André, 5 mois.

Entrée à la crèche le 18 janvier 1926 pour congestion pulmonaire. Cuti-réaction à la tuberculine négative.

Le 25 janvier, élévation de température à 40°. Coryza sanguinolent. L'ensemencement révèle la présence de *b. dipht.* moyens dans le nez. On injecte 4.000, 8.000, 8.000, 8.000, 8.000. Le 12 février, présence de *b. moyens* dans le nez, de *b. longs* dans la gorge. On injecte une série de 4 doses de 4.000 u. Pas de choc.

LES ACCIDENTS SÉRIQUES AVEC LE SÉRUM TOTAL

Il nous reste à passer rapidement en revue les accidents que déclanche la sérothérapie par le sérum total.

1° — Séroprévention de la diphtérie

Employée à doses préventives, le sérum total donne des accidents sériques dans des proportions variant avec les auteurs entre 4 0/0 (M. Martin, M. Apert) et 12 à 15 0/0 (M. Lesné). Ces chiffres concernent des enfants recevant du sérum antidiphtérique pour la première fois. Ils ne comprennent pas les accidents de réinjection. Personnellement nous avons relevé 18 éruptions sériques chez 83 sujets ayant reçu, dans le cours de l'année 1921, des injections préventives de sérum variant entre 10 et 20 cc., soit dans 21 0/0 des cas. Les accidents furent même plus fréquents avec des doses de 10 cc., 9 fois sur 25 cas, soit 36 0/0. Dans aucun cas, les accidents ne furent vraiment graves : signalons cependant l'observation de l'enfant V..... Jeanne, 2 ans, entrée en avril 1921 au pavillon de la rougeole, et qui, 10 jours après une injection préventive de 10 cc. de sérum de Roux, présenta une urticaire généralisée, une fièvre sérique de 38° 9, 40° pendant cinq jours avec retour à la normale au bout de 9 jours seulement, de l'abatement, des vomissements, en un mot des symptômes d'insuffisances surrénale caractérisée.

2° — Sérothérapie curative

Envisageons maintenant le sérum au point de vue curatif. « Au pavillon de la diphtérie de l'hôpital Trousseau, écrit M. Lesné en 1925, nous avons observé depuis 4 ans des accidents sériques dans la proportion variant de 35 au moins à 70 0/0 au plus. Ces chiffres ne concernent que des enfants et l'on sait que les accidents sériques sont toujours plus fréquents chez les adultes. » M. L. Martin compte 50 0/0 d'accidents après une réinjection tardive et 1,5 à 2 0/0 de morts dans ces conditions. Pendant l'année 1921, sur 227 diphtéries traitées par le sérum total, nous relevons 100 fois des accidents sériques, soit dans 44 0/0 des cas. Pendant les années 1924 et 1925, sur 145 cas de diphtérie traités par le sérum, 90 accidents sériques, soit dans 62 0/0 des cas. Pendant certaines périodes, il n'y a eu que très peu

de manifestations sériques : en septembre 1921, 5 accidents sur 16 cas traités, soit 31 0/0. En janvier 1924, 6 accidents sur 20 cas, soit 30 0/0. Par contre, en février 1924, 8 accidents sériques sur 12 cas traités soit 66 0/0. En mai 1924, 11 accidents sur 15 cas, soit 73 0/0 !

Ces accidents sont *immédiats* ou *tardifs*.

a) *Accidents immédiats.*

Parmi les accidents immédiats, citons le *grand choc anaphylactique* et le *phénomène d'Arthus*. Le *choc anaphylactique* peut survenir non seulement à l'occasion d'une injection intraveineuse de sérum, mais aussi, quoique beaucoup plus rarement, à l'occasion d'une injection intramusculaire. La mort même peut survenir après une injection sous-cutanée : ce fut le cas du fils du professeur Langerham, âgé de 21 mois et qui mourut quelques minutes après une primo-injection préventive de sérum antidiphthérique. Mac Kens, MM. Lesné et Barreau, M. R. Voisin, M. Terrien ont rapporté des cas de mort survenue dans les mêmes conditions. Disons tout de suite que ces cas sont tout à fait rarissimes ; un mort pour 75 à 100,000 cas !

Le *phénomène d'Arthus* consiste dans l'apparition rapide, au niveau du point d'inoculation du sérum, d'un œdème considérable s'accompagnant de douleur, de prurit et parfois de rubéfaction, prenant alors l'aspect pseudo-phlegmoneux. En général, tout rentre dans l'ordre en 24 ou 48 heures, sans laisser de traces, mais chez certains sujets particulièrement sensibles, l'œdème peut s'étendre, recouvrant par exemple toute une moitié de l'abdomen, et ne disparaître qu'au bout de plusieurs jours. Il peut même aboutir à la gangrène cutanée.

b) *Accidents tardifs.*

Les accidents tardifs apparaissent avec le maximum de fréquence entre le 8^e et le 12^e jour. Mais ils peuvent être précoces, apparaissant alors dès le 2^e ou 3^e jour, ou au contraire ne survenir qu'après le 20^e jour.

Parmi ces derniers, on observe surtout des *accidents cutanés* (urticaires, érythèmes), des *arthropathies* et des *myalgies*, des *adénites*. Nous citerons ensuite quelques manifestations sériques beaucoup plus rares.

La forme la plus fréquemment observée parmi les exanthèmes est l'*urticaire*. La description en est la même que celle donnée précédemment à propos des accidents avec l'antitoxine. Cependant, nous notons qu'ici les symptômes généraux sont beaucoup plus marqués en général : souvent l'urticaire est généralisée d'emblée, avec bouffissure de la face, prurit intense que rien ne calme, larges placards fugaces, mais se succédant à des niveaux différents, disparaissant

sant au bout de 3 à 4 jours, quelquefois beaucoup plus. En même temps, il n'est pas rare que le malade se plaigne de douleurs dans les genoux, les chevilles, les poignets. Des œdèmes, siégeant surtout à la face, aux mains, aux bourses, à la verge, accompagnent parfois l'urticaire ; ils peuvent exceptionnellement s'étendre à la glotte et produire des accidents asphyxiques. Et surtout l'on note très fréquemment des symptômes généraux d'insuffisance surrénale. En même temps que l'exanthème, il peut exister un énanthème fugace apparaissant le plus souvent au niveau de la muqueuse buccale.

L'érythème marginé aberrant, décrit par MM. Marfan et Lemaire, nous a paru très fréquent. Moins purigineux que l'urticaire, il s'accompagne comme celle-ci de phénomènes généraux assez marqués : excitation, malaise, irrégularité du pouls, fièvre (38 à 40°), vomissements. Nous avons eu l'occasion tout récemment d'observer chez le jeune D..... Roger, âgé de 5 ans, entré avec tirage sus-sternal, voix éteinte, toux rauque, et traité par le sérum de Roux (420 cc. en 6 jours), un érythème sérique à type marginé apparu le 6^e jour. La température s'éleva à 38° 5, puis à 39° 5, en même temps que l'éruption s'accrut et se généralisa. Elle offrait la particularité d'être constituée par de très petits éléments. L'enfant était prostré, la fièvre oscillait entre 38° 9 et 39° 5. Dix jours après le début de l'éruption, apparurent de vastes placards ecchymotiques, rouge violacé, sur tout l'avant-bras droit ; ils ont disparu au bout de quatre jours. Mais l'éruption sérique ne s'effaça complètement qu'au bout de 19 jours après le début. Cet érythème purpurique est cependant exceptionnel. Quelquefois l'éruption simule la miliaire, d'autrefois la scarlatine. Comme toutes les manifestations sériques, ces érythèmes peuvent réveiller un état pathologique antérieur, tel qu'un foyer de congestion ou de broncho-pneumonie.

Les *arthralgies* et les *myalgies sériques* sont parmi les accidents les plus fréquemment observés avec le sérum ordinaire. Très fugaces, elles disparaissent sans laisser de traces. Cependant, dans certains cas, les articulations sont gonflées, on note de l'épanchement synovial et l'on a même décrit un véritable rhumatisme sérique. Nous avons observé dernièrement une arthrite sérique de la tibiotarsienne droite chez le jeune C..... Lucien, âgé de 3 ans, qui avait été tubé à son entrée dans le pavillon et avait reçu 6 injections de 60 cc. de sérum. Il présenta une éruption sérique le 12^e jour. La température oscilla entre 38 et 39° pendant 5 jours. L'éruption qui était disparue, réapparut le 18^e jour, en même temps que l'enfant se plaignait de souffrir de la cheville droite : l'articulation était gonflée, les téguments rouges, surtout en avant des malléoles. La palpation et la mobi-

lisation arrachaient des cris à l'enfant. L'arthrite ne fut guérie qu'au bout de neuf jours.

L'engorgement ganglionnaire est une complication relativement fréquente de la sérothérapie par le sérum total. Il peut être la seule manifestation de la maladie sérique, ou accompagner l'éruption ; dans ce cas, les ganglions ne disparaissent que longtemps après celle-ci. Lorsqu'ils évoluent vers la suppuration on peut incriminer une infection surajoutée plutôt que la sérothérapie. Dans une thèse récente sur les adénites sériques, H. Valier les note plus fréquentes après les angines graves qu'après les angines légères ; leur apparition serait indépendante de la quantité de sérum injecté. Pour les prévenir, l'auteur énumère la longue liste des thérapeutiques inefficaces employées jusqu'ici. *Avec l'antitoxine diphtérique, nous n'avons jamais observé de telles adénopathies sériques.*

Enfin, parmi les complications rares de la sérothérapie par le sérum, il faut citer les orchites et les orchio-épididymites. En juillet 1924, MM. Blechmann et Stiassnie ont rapporté à la Société de Pédiatrie l'observation que leur avait communiquée M. Duval-Arnould d'un cas d'orchite aiguë survenue chez un enfant de 8 ans à la suite de l'injection de 30 cc. de sérum antidiphtérique. Cet accident sérique avait été précédé d'une forte poussée d'urticaire, puis d'une poussée de rhumatisme articulaire très douloureux, avec léger épanchement dans les genoux, mais atteinte de toutes les grandes articulations. C'était à cette époque la sixième observation de ce genre dont l'auteur avait eu connaissance ; de nouveaux cas se sont révélés depuis que l'attention a été attirée sur ce point. Nous relevons, dans les observations du service de notre maître, M. le docteur Papillon, trois cas d'orchites sériques survenus de 1921 à 1924 ; dans deux cas, il s'agissait du sérum antidiphtérique, dans le troisième de sérum antipneumococcique. Citons encore, comme accidents possibles : l'albuminurie, la pleurésie (Sabrazès), l'insuffisance surrénale grave, l'hépatite, les polynévrites et les paralysies sériques, les amyotrophies (Mouriquand, Dechaume et Ravaut).

COMPARAISON ENTRE LE SÉRUM TOTAL ET LE SÉRUM PURIFIÉ (ANTITOXINE DIPHTÉRIQUE)

au point de vue des accidents sériques

1° — Fréquence

Si nous envisageons d'abord la *séroprévention* de la diphtérie, nous constatons que l'antitoxine ne cause que dans 0,96 à 1.30 p. 100 des cas des accidents sériques. Le sérum total, dans les mêmes conditions, en détermine dans 15 à 21 p. 100 des cas. Avec la sérothérapie curative, on note des accidents sériques dans 35 à 70 0/0 des cas si l'on emploie le sérum total ; dans 35 0/0 des cas si l'on utilise l'antitoxine.

2° — Variétés

a) avec le sérum total, on note surtout :

- α) des accidents cutanés (érythème marginé aberrant, urticaire, plus rarement érythème morbilliforme, scarlatiniforme, purpurique, éruptions mixtes) ;
- β) Des myalgies et des arthralgies, pouvant affecter la forme d'un véritable rhumatisme sérique ;
- γ) des adénopathies sériques soit à l'état isolé, soit accompagnant une éruption cutanée ;
- d) des élévations thermiques, constituant une véritable fièvre sérique, précédant souvent l'éruption, mais pouvant exister comme manifestation sérique isolée. Cette température peut varier entre 38°5 et 40° et plus, et ne reconnaît pas d'autre cause que la sérothérapie.
- e) Beaucoup plus rares sont les autres accidents sériques signalés : orchépididymites, albuminurie, pleurésie, insuffisance surrénale grave, hépatite, polynévrite, paralysie, amyotrophie.

b) avec l'antitoxine, on note :

- α) Des accidents cutanés (urticaire, érythème simple, érythème marginé aberrant) ;
- β) La fièvre sérique isolée ou coexistant avec un érythème, le précédant plus généralement et

ne dépassant guère 38 à 38°5 ;

γ) Exceptionnellement, des arthralgies légères.

3° — Gravité. Durée

Les accidents sériques survenant à la suite de l'emploi du sérum total sont souvent sérieux du fait qu'ils s'accompagnent de symptômes généraux (fièvre, abaissement de la tension artérielle, troubles digestifs, vomissements, insuffisance surrénale). Ce n'est pas sans une certaine appréhension que le médecin les voit survenir chez un sujet déjà déprimé par la maladie. De plus, ils peuvent persister assez longtemps (dix-neuf jours dans un cas personnel).

Avec l'antitoxine diphtérique, au contraire, les accidents sériques sont extrêmement bénins et éphémères. Les symptômes généraux, quand ils existent, se réduisent à une fièvre légère (38°) et à un peu d'abattement. Les accidents cutanés, notamment, disparaissent presque toujours en vingt-quatre à quarante-huit heures ; leur persistance au delà de trois jours est exceptionnelle.

En raison même de leur bénignité toute particulière, les accidents sériques observés au cours de la sérothérapie par l'antitoxine guérissent en général très rapidement, sans médication spéciale. Tout au plus, peut-on faire un traitement symptomatique adapté aux circonstances.

La comparaison des résultats enregistrés dans le traitement ou la séroprévention de la diphtérie par le sérum total d'une part, par l'antitoxine diphtérique d'autre part, nous conduit à formuler les conclusions suivantes :

CONCLUSIONS

1° A l'Institut Pasteur, M. G. Ramon prépare un sérum antidiphtérique purifié (antitoxine diphtérique) qu'il a proposé pour essayer de diminuer la fréquence et l'intensité des accidents sériques ;

2° Ce sérum présente l'avantage de n'occuper, à pouvoir thérapeutique égal, que la moitié à peine du volume de sérum total équivalent ;

3° Injecté préventivement, c'est-à-dire à des doses variant entre 1.000 et 4.000 unités antitoxiques, ce sérum purifié ne nous a donné que dans 0,96 à 1.30 0/0 des cas des érythèmes extrêmement bénins et éphémères, alors que le sérum ordinaire les fait apparaître, et beaucoup plus marqués dans 15 à 20 0/0 des cas. Il est donc préférable de l'employer dans la séroprévention de la diphtérie ;

4° Au point de vue traitement spécifique, il n'y a pas de différence entre le sérum purifié et le sérum antidiphtérique ordinaire.

Employé dans le traitement des cas de diphtérie d'intensité moyenne et graves, ce sérum, administré à doses suffisantes, n'a provoqué, que dans 35 0/0 des cas, des accidents sériques légers (érythèmes, urticaires), toujours bénins et fugaces, alors que le sérum ordinaire donne des accidents souvent sérieux dans 35 à 70 0/0 des cas ;

5° En ce qui concerne le traitement de l'angine diphtérique maligne, les avis sont partagés : pour certains auteurs, le sérum total serait, dans ces cas, préférable. Pour d'autres, l'antitoxine aurait une action tout aussi efficace. Nous nous rangeons à l'avis de ces derniers, en basant notre préférence sur les quelques cas cliniques que nous avons pu observer ;

6° Si les accidents sériques se montrent encore assez fréquents, quoique très bénins, avec l'antitoxine diphtérique, l'usage de celle-ci constitue un progrès thérapeutique considérable sur le sérum total, dans la prophylaxie et le traitement de la diphtérie.

Vu : *Le Doyen de la Faculté :*

M. ROGER

Vu : *Le Président de Thèse :*

P. NOBÉCOURT

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Le Recteur de l'Académie de Paris :

LAPIE

OUVRAGES CONSULTÉS

- E. Apert.** — *Précis de maladies des Enfants* (p. 143 et suivantes).
- G. Blechmann et Stiassnie.** — Soc. de Pédiatrie. (S. du 21 déc. 1920).
- G. Blechmann.** — Nouveaux cas d'orchite aiguë, accident sérique. (Soc. de Pédiatrie, S. du 8 juillet 1924.)
- Castaigne et Camus.** — Les accidents sériques et leur traitement. (*Journal Médical Français*, 15 sept. 1910.)
- Robert Clément.** — La maladie sérique (*Progrès Médical*, 28 novembre 1925.)
- Mlle Dubreuilh.** — Les sérums thérapeutiques épurés (Th. Paris 1925.)
- L. Galitsis.** — Etude des éruptions qui apparaissent au cours de la sérothérapie par le sérum de Roux (Th. Paris 1902.)
- P. Lereboullet.** — La vaccination antidiphthérique (*La Science moderne*, déc. 1925. — Baillière édit.).
- E. Lesné et P. Blamoutier.** — Les accidents sériques et leur traitement (*Journal Médical Français*, 15 sept. 1910.).
- E. Lesné et L. Martin.** — Prophylaxie des accidents sériques par l'emploi d'un sérum privé de ses albumines (*Bull. et Mem. de la Soc. Méd. des Hôp.*, 30 mai 1924, t. XLVIII, p. 178.) et Congrès des Pédiâtres de langue française (sept. 1924).
- E. Lesné, P. Blamoutier et P. Lefèvre.** — Le traitement des accidents sériques. (*La Semaine des Hôpitaux de Paris*, 23 janv. 1925.)
- E. Lesné et Barreau.** — A propos du traitement de l'angine diphthérique. Mort subite à la suite d'une première injection de sérum antidiphthérique. (Soc. de Péd., septembre 1925.)
- E. Lesné et Maurice Lévy.** — Accidents anaphylactiques (maladie de Quincke) survenus à la suite d'ingestion de viande crue de cheval. Orchite sérique. (Soc. de Péd. 8 juillet 1924.)
- Marfan et Lemaire.** — L'érythème marginé aberrant. (*Revue mensuelle des Maladies de l'Enfance*, janvier 1907.)
- L. Martin.** — Médicaments microbiens. Sérothérapie (collection Gilbert Carnot).
- A. Martinet.** — *Thérapeutique clinique* (p. 1314 et suivantes).
- Mouriquand, Dechaume et Ravaut.** — Amyotrophie scapulaire douloureuse consécutive à la sérothérapie antidiphthérique (*Soc. Méd. des Hôp. de Lyon*, 10 avril 1923. — *Lyon Médical*, 25 août 1923.)
- Netter.** — Efficacité de l'ingestion du chlorure de calcium comme moyen préventif des éruptions consécutives aux injections de sérum. (Compte rendu de la Soc. de Biologie, Paris 1896, LX p. 279.)
- P. Nobécourt.** — *Précis de médecine infantile* (p. 75 et suivantes).
- G. Ramon et Zoeller.** — La vaccination antitétanique. (Communication à l'Acad. de Méd. S. du 2 fév. 1926.)

- J. Renaut, P.-P. Lévy et A. Plichet.** — Traitement des paralysies diphtériques par des mélanges hyperneutralisés de toxine et d'antitoxine diphtérique. (Soc. de Péd. S. du 18 mars 1924.)
- Sabrazès.** — Pleurésie sérique (*Gazette hebdomadaire des Sc. Méd. de Bordeaux*, 14 sept. 1924).
- Sicard et Paraf.** — Anticolléidoclasie sérique par le carbonate de soude intraveineux (*Soc. Méd. des Hôp.*, 28 janvier 1921).
- Sicard, Paraf et Forestier.** — Anticolléidoclasie par topophylaxie. (*Soc. Méd. des Hôp.* 27 mai 1921.)
- Terrien.** — Cas de mort par le sérum antidiphtérique. Discussion. (Soc. de Péd. 1925.)
- H. Vadier.** — Etude sur les adénites sériques. (Th. Paris, juin 1925.)